

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-070233

(43)Date of publication of application : 14.03.1995

(51)Int.Cl.

C08F 8/12
C08F216/06
C08F218/04
C08F218/08
C08F218/14

(21)Application number : 06-163104

(71)Applicant : SHIN ETSU CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 22.06.1994

(72)Inventor : OURA MAKOTO
ONDA YOSHIRO
IMAI KIYOKAZU

(30)Priority

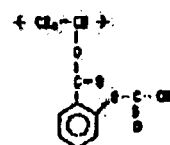
Priority number : 05179953 Priority date : 25.06.1993 Priority country : JP

(54) VINYL ACETYSALICYLATE-VINYL ALCOHOL-BASED COPOLYMER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject copolymer containing specific units and capable of readily and freely controlling strength of pharmacodynamic effects and expecting wide utilization as a medicine.

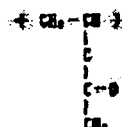
CONSTITUTION: This copolymer has a unit of formula I and a unit of formula II and, as necessary, further a unit of formula III and a unit of formula IV. Furthermore, this copolymer has preferably 100-3000 polymerization degree and it contains preferably 1-30 (mol)% unit of formula I, 30-99 (mol)% unit of formula II, ≤40 (mol)% unit of formula III and ≤10 (mol)% unit of formula IV.



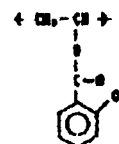
I



II



III



IV

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-70233

(43) 公開日 平成7年(1995)3月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 F 8/12	M G G			
216/06	M K V			
218/04	M L J			
218/08	M L H			
218/14	M L L			

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 6 頁)

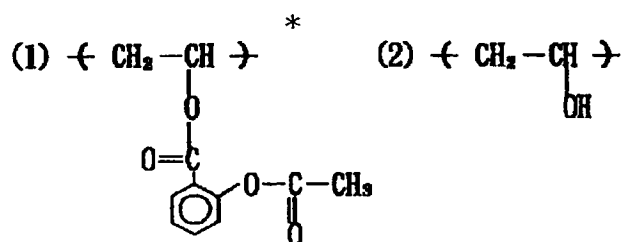
(21) 出願番号	特願平6-163104	(71) 出願人	000002060 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)6月22日	(72) 発明者	大浦 誠 茨城県鹿嶋郡波崎町大字砂山2668-22 信 越化学工業株式会社高分子機能性材料研究 所内
(31) 優先権主張番号	特願平5-179953	(72) 発明者	恩田 吉朗 東京都千代田区大手町二丁目6番1号 信 越化学工業株式会社本社内
(32) 優先日	平5(1993)6月25日	(72) 発明者	今井 清和 岡山県岡山市延友189-9
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 岩見谷 周志

(54) 【発明の名称】 アセチルサリチル酸ビニル-ビニルアルコール系共重合体

(57) 【要約】

* 【化1】

【構成】 式(1) 及び (2) :



で表される構成単位を必須の構成単位とするアセチルサリチル酸ビニル-ビニルアルコール系共重合体及びその前駆共重合体。

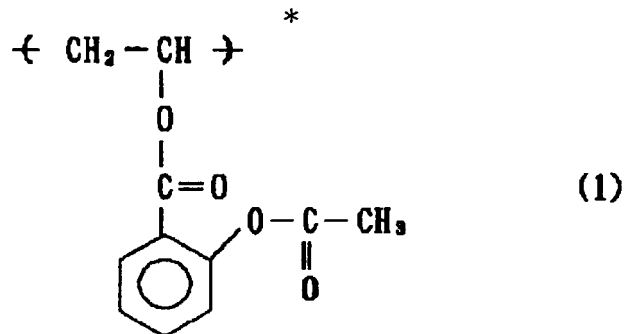
【効果】 アセチルサリチル酸としての薬効を有し、ア

セチルサリチル酸ビニル単位及びビニルアルコール単位の含有量、重合度等が制御可能であり、その薬効の強弱が制御可能であるため、医薬としての利用が期待される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式(1) :

*【化 1】

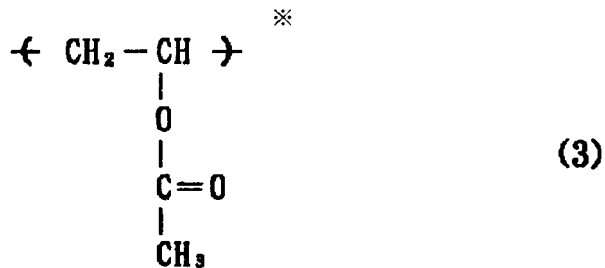


で表される構成単位及び式(2) :

【化 2】

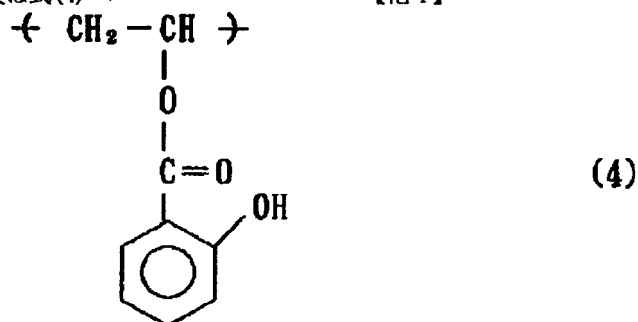
で表される構成単位を有し、場合によってはさらに式
(3) :

※【化 3】



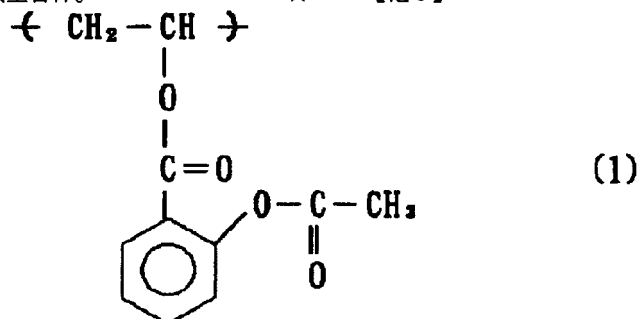
で表される構成単位及び／又は式(4) :

【化 4】

で表される構成単位を有してなるアセチルサリチル酸ビ
ニル-ビニルアルコール系共重合体。

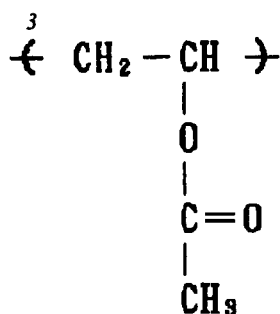
★【請求項 2】 式(1) :

★【化 5】



で表される構成単位及び式(3) :

50 【化 6】



(3)

で表される構成単位を含有してなるアセチルサリチル酸

ビニル酢酸ビニル共重合体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬として有用であるアセチルサリチル酸ビニル—ビニルアルコール系共重合体及びその前駆共重合体に関する。

【0002】

【従来の技術】アセチルサリチル酸は、アスピリンの名で解熱・鎮痛剤用医薬として広く用いられている。アセチルサリチル酸に関する研究は数多く行われており、近年解熱・鎮痛効果のみならず、血小板凝集制御効果等の従来知られていなかった薬効を有していることが報告されている。

【0003】アセチルサリチル酸を医薬として幅広く応用するために、アセチルサリチル酸の薬効の強弱を自由に制御したり、安定化することが試みられている。例えば、アセチルサリチル酸をナトリウム塩やアルミニウム塩等としたり、錠剤やカプセル等に含有させる等の方法によりアセチルサリチル酸の薬効の制御及び安定化が図られている。ところが、これらの方法は、医薬として幅広く応用するには十分ではなかった。

【0004】医薬としてより幅広く応用するために、アセチルサリチル酸ビニルを重合することにより得られるアセチルサリチル酸ビニル重合体が提案されている。このアセチルサリチル酸ビニル重合体は、加水分解されることによりアセチルサリチル酸を生じるので、加水分解を制御することにより生成するアセチルサリチル酸の量を制御し、アセチルサリチル酸としての薬効の強弱を制御することを意図したものであった。

【0005】更に、該重合体は重合度やけん化度を調節することによって重合体中のアセチルサリチル酸基の含有量を変化させることができ、それによりアセチルサリチル酸としての薬効の強弱を制御することが試みられた。

【0006】然しながら、アセチルサリチル酸ビニル重合体はホモポリマーであるのでけん化反応が進行しにくい。そのため、該重合体は意図するようにけん化度を制御することが困難であり、延いてはアセチルサリチル酸としての薬効の強弱を自由に制御することは困難であった。

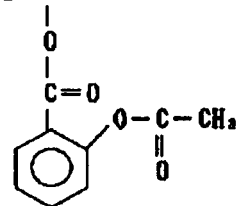
【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、アセチルサリチル酸としての薬効を容易に制御することができる、新規なアセチルサリチル酸ビニル—ビニルアルコール系共重合体及びその前駆共重合体を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するものとして、本発明は、式(1)：

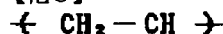
【化7】



(1)

で表される構成単位及び式(2)：

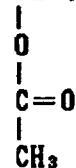
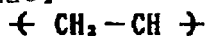
【化8】



(2)

で表される構成単位を有し、場合によってはさらに式(3)：

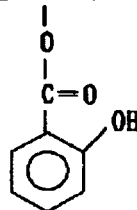
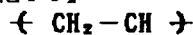
【化9】



(3)

で表される構成単位及び／又は式(4)：

【化10】



(4)

50 で表される構成単位を有してなるアセチルサリチル酸ビ

ニルービニルアルコール系共重合体を提供するものである。また、本発明は、上記式(1)で表される構成単位及び上記式(3)で表される構成単位を含有してなるアセチルサリチル酸ビニルー酢酸ビニル共重合体を提供するのである。

【0009】アセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体

該共重合体の重合度は、特に限定されるものではないが、重合体としての取扱いを容易にするという観点から、100～3000が好ましく、更に、300～2000が好ましい。

【0010】該共重合体中に含まれる式(1)で表される構成単位の割合は1～30mol %が好ましく、更に、1～20mol %が好ましい。また、式(2)で表される構成単位の割合は、30～99mol %が好ましく、更に、70～99mol %が好ましい。

【0011】任意的に含まれてもよい式(3)で表される構成単位の割合は40mol %以下であることが好ましく、更に、10mol %以下であることが好ましい。また、式(4)で表される構成単位の割合は、10mol %以下が好ましい。

【0012】該共重合体は、式(1)、(3)及び(4)で表される構成単位の割合が多く、式(2)で表される構成単位が少なすぎると親油性となり、式(2)で表される構成単位の割合が多いと親水性となる。特に、式(2)で表される構成単位の占める割合が全構成単位中で70mol %以上になると該共重合体は水に溶解するので、解熱剤等に使用する際に有効である。逆に、該共重合体中の式(2)で表される構成単位の含有割合が少ないと水に不溶となるが、シップ薬、軟膏等に使用する際には有効である。

【0013】また、式(4)で表される構成単位が多すぎると、サリチル酸も鎮痛などの薬効を有するとはいうものの、アセチルサリチル酸としての薬効が減少し、薬効の微細な制御が困難となる。

【0014】このアセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体は、医薬として用いる際には、例えば、シップ薬や軟膏の一有効成分として混入させたり、粉末又は水溶液の状態での他の有効成分と混合することにより解熱剤等として投与される。

【0015】前駆共重合体

本発明のアセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体は、式(1)で表される構成単位及び式(3)で表される構成単位を含有してなるアセチルサリチル酸ビニルー酢酸ビニル共重合体をけん化することにより得られる。

【0016】本発明は、このように前記のアセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体の前駆体として有用である、上記のアセチルサリチル酸ビニルー酢酸ビニル共重合体（以下、前駆共重合体という）をも提供する。

【0017】この前駆共重合体の重合度は、特に限定されるものではないが、重合体としての取扱いを容易にするという観点から、100～3000、更に500～2500が好ましい。通常、目的とするアセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体が所望の重合度となるようにすればよい。

【0018】該前駆共重合体中に含まれる式(1)で表される構成単位の割合は1～50 mol %が好ましく、更に、1～25 mol %が好ましい。式(1)の構成単位が少なすぎるとケン化により得られるアセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体がアセチルサリチル酸としての十分な薬効を有することができず、また多すぎるとメタノール等の溶媒に対する溶解性が悪くなり、好ましくない。式(3)で表される構成単位の割合は、50～99 mol %が好ましい。

【0019】該前駆共重合体のけん化は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ性化合物を用いて行われる。上記のけん化により、式(1)で表される構成単位の一部と、式(3)で表される構成単位の一部もしくは全部が式(2)で表される構成単位になる。また、式(1)で表される構成単位の一部は、該構成単位のアセチルサリチル酸基のアセチル基がけん化されてサリチル酸基を有する式(4)で表される構成単位になることもあるが、サリチル酸もアセチルサリチル酸と同様、鎮痛等の薬効を有するので、何ら不都合は生じない。

【0020】また、前記のアルカリ性化合物の使用量、前駆共重合体の量及びけん化時間によりけん化度を容易に調節することができる。アルカリ性化合物の量は、目的とするアセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体のけん化度により適宜決定することができるが、具体的には、酢酸基とアセチルサリチル酸基の合計量に対して3～20ミリ当量であることが好ましく、更に、5～15ミリ当量であることが好ましい。アルカリ性化合物の量が少なすぎると反応が進行し難く、多すぎると反応制御が困難となり、副生する酢酸ナトリウム等の量が多くなるので好ましくない。けん化時間は特に制限はないが、10～120分で行うのが好ましく、更に、20～60分で行うのが好ましい。反応時間が短すぎると反応制御が困難となる。また、けん化温度は、0～60℃が好ましく、更に、20～50℃が好ましい。該けん化度を調節することにより、得られるアセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体の各構成単位の含有割合を調節することができる。

【0021】上記のけん化は、けん化度の調節をより容易にするという観点から、メタノール又はベンゼンとメタノールとの混合溶媒（例えば組成比（重量）が1～9：1のもの）中で行うのが好ましい。

【0022】上記のように、前駆共重合体は、そのけん化度を調節することにより、得られるアセチルサリチル酸ビニルービニルアルコール系共重合体中の式(1)～

(4) で表される構成単位の含有割合を広範囲に制御することができる。特に、該共重合体中のアセチルサリチル酸基の量を自由に設定することができるので、得られるアセチルサリチル酸ビニル-ビニルアルコール系共重合体のアセチルサリチル酸としての薬効の強弱を自由に制御することができる。

【0023】前駆共重合体の製造は、アセチルサリチル酸ビニルと酢酸ビニルとを混合し、ラジカル重合開始剤の存在下で、塊状重合、溶液重合、パール重合又は乳化重合等の公知の重合方法で重合することにより、容易に製造することができる。工業的製造に適するという観点から、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール、ベンゼン等の有機溶媒中で行う溶液重合方法を用いることが望ましい。

【0024】重合に供されるアセチルサリチル酸ビニル及び酢酸ビニルの量、割合は、特に限定されるものではなく、所望するアセチルサリチル酸ビニル-酢酸ビニル共重合体の重合度及び組成によって、適宜決定することができる。具体的には、アセチルサリチル酸ビニルを1~50 mol%、酢酸ビニルを50~99 mol%とするのが好ましく、更に、アセチルサリチル酸ビニルを1~25 mol%、酢酸ビニルを75~99mol%とするのが好ましい。更に、重合は、回分方式、半連続方式、連続方式等の公知の方式の中から適宜選択して行うことができる。

【0025】アセチルサリチル酸ビニルと酢酸ビニルとの共重合に使用するラジカル重合開始剤は、特に限定されるものではなく、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル等のアゾ化合物、過酸化ベンゾイル、過酸化カーボネート等の過酸化化合物等の公知のラジカル重合開始剤の中から適宜選択して使用することができるが、取扱が容易であるという観点から、アゾ化合物を使用することが好ましい。また、この重合開始剤の量は、通常アセチルサリチル酸ビニルモノマーに対し、0.01~1.0wt%であり、好ましくは0.05~1.0 wt%である。

【0026】重合温度は、ラジカル重合開始剤の種類に応じて適当な温度を適宜選択することができるが、通常、30℃~90℃、好ましくは50~80℃の範囲から選ばれる。重合時間は得られる重合体の重合度などにより異なるが、通常1~10時間、好ましくは2~7時間である。

【0027】また、重合の雰囲気としては、不活性ガス、例えば窒素雰囲気が用いられる。重合反応が終了した後、例えば、反応混合物を石油エーテル、水などに投入できるが、モノマーの除去を効率的にするのに特に石油エーテル等の貧溶媒中に投入し、析出した重合体を分取することが好ましい。分取した重合体は、例えば、再度前記貧溶媒で洗浄するか、或いはベンゼン、アセトン、メタノール等の溶媒に溶解後、該溶液を前記の貧溶媒中に投入し、析出した重合体を分取することにより精製された前駆重合体を得られる。

【0028】

【実施例】以下、本発明を、実施例に従って更に詳述するが、本発明はこれらによって何等限定されるものではない。

【0029】実施例1

攪拌機、温度計、窒素導入口及びコンデンサーを備えた300mlのセパラブルフラスコに、アセチルサリチル酸ビニル50g、酢酸ビニル 100g及びメタノール 100gを添加し、該フラスコ内の空気を窒素に置換した後、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル0.45gを添加して、50ml/minで窒素ガスを流しながら、65℃で5時間重合反応を行った。

【0030】得られたペースト状の反応混合物を、石油エーテル中に滴下して、析出した重合体を分取した。分取した重合体をベンゼンに溶解後、該溶液を再度石油エーテルに滴下して析出した重合体を分取するという操作を繰り返すことにより重合体を分離精製した。

【0031】重合後の反応混合物3gを分取して正確にその質量を測定し、上記と同様にして重合体を分離精製し、更に、得られた重合体をベンゼンに溶解して一昼夜以上かけて凍結乾燥した後、その重量を測定した。仕込んだアセチルサリチル酸ビニルと酢酸ビニルの重量と凍結乾燥した後の重合体の重量の比から収率を求めたところ、45.5%であった。

【0032】得られた重合体中のアセチルサリチル酸ビニル成分と酢酸ビニル成分の組成比を、¹H-NMR 測定によって求めたところ、アセチルサリチル酸ビニル成分が24.9mol%、酢酸ビニル成分が75.1 mol%であった。

【0033】得られた重合体の重合度を、ポリアセチルサリチル酸ビニルを完全にけん化して得られたポリビニルアルコールの粘度を測定するという JIS K 6726 の粘度測定法によって求めたところ、1300であった。

【0034】実施例2

攪拌機、温度計、窒素導入口及びコンデンサーを備えた300mlのセパラブルフラスコに、アセチルサリチル酸ビニル10g、酢酸ビニル90g及びメタノール 100gを添加し、該フラスコ内の空気を窒素に置換した後、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル 0.3gを添加して、50ml/minで窒素ガスを流しながら、65℃で5時間重合反応を行った。

【0035】得られたペースト状の反応混合物から、実施例1の場合と同様にして重合体を分離精製した。

【0036】重合後の反応混合物3gを分取して正確にその質量を測定し、実施例1と同様にして収率を求めたところ、52.3%であった。

【0037】得られた重合体中のアセチルサリチル酸ビニル成分と酢酸ビニル成分の組成比を実施例1の場合と同様にして測定したところ、アセチルサリチル酸ビニル成分が7.5 mol%、酢酸ビニル成分が92.5 mol%であった。

【0038】得られた重合体の重合度を実施例1と同様

9

にして測定したところ、1700であった。

【0039】実施例3

300ml のフラスコに、ベンゼン 150ml及びメタノール15 mlを仕込み、さらに、実施例1で得られた重合体3 gを添加して溶解させた後、0.5NのNaOHのメタノール溶液30mlを、攪拌しながらゆっくり滴下して1時間前記重合体のけん化を行った。

【0040】得られた部分けん化ポリマーをメタノールで洗浄した後、120℃の条件で3時間かけて減圧乾燥した。

【0041】得られた部分けん化ポリマーの組成比を¹H-NMR スペクトルで分析した結果、式(1)及び(4)で表される構成単位が17.3 mol%、式(2)で表される構成単位が37.0 mol%及び式(3)で表される構成単位が45.7 mol%であることが確認された。

【0042】実施例4

1リットルのフラスコに、メタノール 400mlを仕込み、実施例2で得られた重合体20 gを添加して溶解させた後、0.5NのNaOHのメタノール溶液 200mlを、攪拌しながらゆっくり滴下して1時間前記重合体のけん化を行った。

10

【0043】得られた部分けん化ポリマーをメタノールで洗浄した後、120℃の条件で3時間かけて減圧乾燥した。

【0044】得られた部分けん化ポリマーの組成比を¹H-NMR スペクトルで分析した結果、式(1)及び(4)で表される構成単位が4.1 mol%、式(2)で表される構成単位が9.84 mol%及び式(3)で表される構成単位が86.1 mol%であることが確認された。

【0045】

10 【発明の効果】本発明のアセチルサリチル酸ビニル-ビニルアルコール系共重合体はアセチルサリチル酸としての薬効を有する新規な化合物であり、しかもアセチルサリチル酸ビニル単位及びビニルアルコール単位の含有割合、重合度等を制御することができるのでその薬効の強弱を容易にかつ自由に制御することができるため、医薬として幅広い利用が期待される。また、本発明により提供されるアセチルサリチル酸ビニル-酢酸ビニル共重合体は種々の分子組成、重合度を有する前記アセチルサリチル酸ビニル-ビニルアルコール系共重合体を製造する
20 ための前駆体として有用な新規化合物である。